

低 renin 本態性高血圧症の副腎皮質機能に関する研究

—外因性 ACTH 負荷に対する血漿 aldosterone 反応に及ぼす減塩の影響—

金沢大学医学部内科学第二講座(主任: 竹田亮祐教授)

宮 本 正 治

(昭和54年7月31日受付)

本態性高血圧症の病因究明の一手段として、近年、本症を昇圧機構に関与すると考えられる体液性因子(humoral milieu)のheterogeneityに従ってタイプ分けしようとする研究が旺んになってきた。血漿 renin 活性(PRA)による高血圧症の分類もその一つである。すなわち、本態性高血圧症の中には、基礎 PRA 値(b-PRA)が低値で、renin 分泌刺激に対し低反応しか示さないものが約25%、b-PRAが正常で、刺激に対し正常反応を示すものが約65%、およびb-PRAが高値で、刺激に対し過剰反応を示すものが残りの10%前後にあり、それぞれ低 renin(LR-)、正 renin(NR-)および高 renin 本態性高血圧症(HR-EH)と呼ばれている^{1)~4)}。なかでもLREHは、一般に体液依存性であり³⁾⁵⁾、またsteroid合成阻害剤であるaminogluthetamide投与⁵⁾、mineralocorticoid(MC)作用阻剤であるspironolactone投与^{5)~8)}、あるいは副腎全摘出で降圧することから⁵⁾本症の成因にMC過剰が関与している可能性が推測され、LREHにおけるMCの検索が進められてきた。その結果、LREHのなかには、11-deoxycorticosterone(DOC)⁹⁾、18-hydroxydeoxycorticosterone¹⁰⁾、16 α 、18-dihydroxydeoxycorticosterone¹¹⁾、11 β -hydroxy-dehydroepiandrosterone¹²⁾、16-oxoandrostendiol¹²⁾などのMC作用をもつcorticoid分泌が増加しているとの報告が相次いでなされてきた。しかし、これらのsteroidはMC作用が極めて微弱であることが動物の実験で実証され、また高血圧症をひきおこすに十分な分泌量の増加があるかについては今日疑問視されるに到っている^{13)~20)}。一方、最も強力な既知MCである

aldosterone分泌は、LR-EHでは正常と報告されている^{3)5)21)~24)}。しかし、この正常なaldosteroneレベルは、本症でrenin-angiotensin系が抑制されていることを考慮にいれると、むしろ相対的にaldosterone分泌は増加状態にあると考えられるに拘らず、この不均衡なaldosterone分泌動態についての機序は未だ解明されていない。

著者は、LREHにおけるaldosterone分泌異常を解明する目的で、外因性ACTHに対する血漿aldosterone反応を、対照、NREHおよびLREHとで比較するとともに、これらのaldosterone反応におよぼす減塩の影響を検討した。

対象および方法

対象: 金沢大学医学部付属病院第2内科に入院した本態性高血圧症14例および正常血圧者(NT)7例を対象とした。

本態性高血圧症の診断は、1)過去2年以上にわたり高血圧症を有すること、2)3回以上にわたる血圧測定が常に収縮期160mmHg以上で、かつ拡張期で90mmHg以上であること、および3)生化学的およびX線学的検査により原発性aldosterone症、Cushing症候群、褐色細胞腫、腎動脈狭窄および腎実質性疾患などの2次的高血圧症を除外することにより行い、これらの症例のなかから、軽症で、心、腎に合併症の認められないものを選んだ。さらに、これらの症例を既報の基準²⁵⁾に従って、b-PRAレベル(臥位)が低値で、furosemide・立位刺激および減塩に対し低反応を示すものをLREH、それぞれの値が正常であるものを

A Study on the Adrenal Cortical Function in the Low Renin Essential Hypertension —Effect of Sodium Restriction on the Response of Plasma Aldosterone to Exogenous ACTH Administration—Masaji Miyamoto, Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University.

NREHとして分けた。NTは、循環器、腎、肝および内分泌疾患以外の疾患の回復期にあるもので、検査開始時に臨床症状および諸検査成績に異常がなく、血圧は常に140/90mmHg以下のものを選んだ。

入院中のNaおよびK摂取量は、減塩時を除きそれぞれ200mEq/日とした。また、検査開始2週間以上前より検査終了まで利尿剤、降圧剤の投与は中止した。

方法：Furosemide・立位負荷試験は、一夜臥床の後午前6時に臥位にて採血後、排尿をさせ、furosemide 80mgを経口的に投与し、その後4時間坐位または立位を保たせたのち再び採血、採尿を行い、PRAおよびそれぞれ血、尿中電解質測定にあてた。減塩は、Na 25mEq/日およびK 60mEq/日に調理した食事を4日間摂取させることにより行った。PRA、血漿aldosteroneおよび血漿電解質用採血は、減塩前および後5日目の早朝空腹時に臥位にて行った。また、減塩前および減塩期間を通じて午前6時より翌日午前6時までの24時間尿を毎日採取し、尿中電解質排泄量を測定した。ACTH負荷テストは、減塩前と減塩第4日目に施行し、午前8時より1時間以上臥位を保たせておいた後に行った。ACTH負荷は、 α^1-24 ACTH(Cortrosin[®], N. V. Organon社)250 μ g筋注にて行い、筋注前および後30分、60分に採血し血漿DOC、corticosterone、aldosteroneおよびcortisolを測定した。

PRAはskinner法を改良したbioassayによった²⁴⁾²⁵⁾。本法によるbetween assayの変動係数は

10.9%以下であった。血漿および尿中aldosteroneはCIS社の抗aldosterone抗体を用い²⁶⁾、血漿cortisolは抗cortisol抗体を用い、いずれもradioimmunoassayキットにて測定した²⁵⁾。血漿aldosteroneの測定感度は3.0pgで、withinおよびbetween assayの変動係数はそれぞれ10.0%および14.3%であり、血漿cortisolについては、0.5ng、8.7%および9.9%であった。血漿corticosteroneは、血漿をhexane : benzene 80 : 20の溶液にて交差性の大きいcorticosteroidsを予め抽出した後、残りの血漿成分に含まれるcorticosteroneをhexane : benzene 20 : 80の溶液にて抽出し、corticosterone-3-oxym-BSAに対する抗体(帝国臓器社)を用いてradioimmunoassayにより測定した。血漿に³H-corticosteroneを添加した際の回収率は90.8 \pm 3.3% (平均 \pm SD)。withinおよびbetween assay変動係数は6.8%、9.8%であった。血漿DOCはTanら²⁷⁾の方法に準じ、血漿2~3mlを用いn-heptaneにて予めprogesteroneを除去したあと、残りの血漿成分を10~15倍量のethyl-acetateにて振とうし、その抽出乾固物を少量のcolumn展開溶液にて溶かしcephadex LH-20columnに可及的定量的に移し、先ずcyclohexane : benzene : methanol 90 : 40 : 10の溶液にて展開し、DOCを含む分画を採取した (figure 1)。この分画にはtestosteroneおよび17 α -hydroxyprogesteroneが混在するため、heptane : chro-

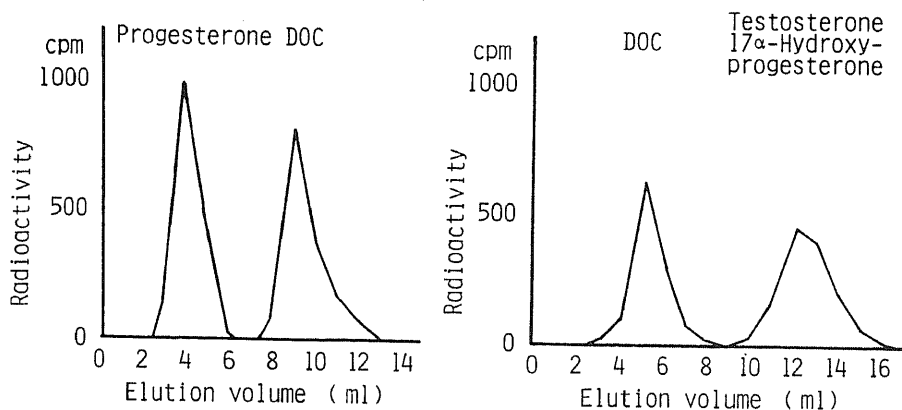


Figure 1. Elution profile of the isotope-labelled steroids from Cephadex LH-20 column. *left*; ¹⁴C-progesterone and ³H-DOC were eluted from Cephadex LH-20 column (1.8g of LH-20 packed in glass tube of 10mm in diameter) with solvent mixture of cyclohexane, benzene and methanol (90 : 40 : 10). *right*; ³H-DOC and ¹⁴C-17 α -hydroxyprogesterone were eluted from Cephadex LH-20 column (3.3g of LH-20 packed in glass tube of 8mm in diameter) with solvent mixture of chloroform and n-heptane (50 : 50).

Table 1. Crossreaction of DOC antiserum with various steroids

DOC	100	%
Progesterone	52.8	
17 α -Hydroxyprogesterone	2.32	
Pregnenolone	1.66	
Testosterone	1.52	
Androstenedione	0.77	
Corticosterone	0.59	
11-Deoxycortisol	0.52	
11-Dehydrocorticosterone	0.38	
Dehydroepiandrosterone	0.18	
Cortisone	0.06	
Cortisol	0.03	
Aldosterone	0.03	
17 α -Hydroxypregnenorone	0.02	

These crossreactivity were calculated from displacement experiments.

loform 50 : 50 溶媒系による第 2 の Cephalexin LH-20 column にかけ DOC 分画を採取した (Figure 1). DOC 溶出分画の一部を回収率測定にあて、残りは radioimmunoassay に付した。用いた DOC 抗体の交差性を検討したところ Table 1 に示す成績を得た。本法の回収率は $69.3 \pm 14.2\%$ 、測定感度は 10pg, within および between assay 変動係数はそれぞれ 13.8% および 15.9% であった。

実験成績の統計学的処理は paired および unpaired student's T tests により行った。測定値は平均 \pm 標準偏差で表わした。

結 果

1. 対象症例の臨床的所見の比較 (Table 2)

症例の平均年齢は NT で 48 才、NREH で 47 才、LREH では 48 才であり、3 群間に有意な差はなかった。血圧の平均値は、NREH、 $172/103$ mmHg、LREH、 $179/103$ mmHg で、これらの値は NT の $129/75$ mmHg に較べて有意に高値であった (ともに $p < 0.001$)。しかし、NREH と LREH の血圧値の間には有意差は認められなかった。腎機能検査では、高血圧症例の RBF および RPF が、NREH および LREH の両群とも NT に比し低下していたが、RBF については有

意の低下ではなく、RPF 低下のみが有意であった ($P < 0.05$)。なお、NREH と LREH の間で比較した場合には、RBF, RPF のいずれにも有意差は認められなかった。GFR には、NT, NREH および LREH の間に有意差は認められなかった。また血清 Na, K については 3 群の間に有意差はなく、尿中 Na および K 排泄量も同様であった。

PRA の基礎レベルは、NT では 1.1 ± 0.4 ng/ml/h, NREH では 1.4 ± 0.8 ng/ml/h で、これらの 2 群間に有意差は認められなかった。一方、LREH の PRA は 0.4 ± 0.2 ng/ml/h で、NT, NREH の 2 群に較べて有意に低値であった ($p < 0.01$)。Furosemide・立位負荷後の PRA は NT および NREH ではそれぞれ 4.1 ± 1.4 ng/ml/h, 4.1 ± 1.2 ng/ml/h と有意に増加したが ($p < 0.001$)、LREH では 0.8 ± 0.2 ng/ml/h と両群に較べて有意の低値を示した ($p < 0.001$)。Furosemide・立位負荷後 4 時間の尿量、尿中 Na 排泄は、NT でそれぞれ 1375 ± 226 ml, 165 ± 27 mEq, 18 ± 4 mEq であり、NREH では 1375 ± 252 ml, 165 ± 29 mEq, 19 ± 6 mEq, LREH では 1264 ± 219 ml, 151 ± 23 mEq, 21 ± 4 mEq といずれの値についても 3 時間に有意差は認められなかった。

基礎状態での尿中 aldosterone 排泄は、NT で 7.8 ± 1.9 μ g/day, NREH で 8.4 ± 2.4 μ g/day, LREH では 7.0 ± 2.9 μ g/day であり、3 群の間に有意差は認められなかった。

2. 減塩の血圧、体重、血中および尿中電解質、PRA および血漿 corticosteroids レベルにおよぼす影響 (Table 3, 4, 5.)

減塩によって収縮期血圧は、NT で 129 ± 11 mmHg より 112 ± 12 mmHg, NREH で 173 ± 10 mmHg より 158 ± 7 mmHg, LREH で 175 ± 15 mmHg より 149 ± 17 mmHg へと、いずれも有意に低下した (おのおの $p < 0.05$)。一方、拡張期血圧は、NT で 78 ± 9 mmHg より 65 ± 15 mmHg, NREH で 101 ± 7 mmHg より 95 ± 9 mmHg, LREH で 101 ± 11 mmHg より 92 ± 13 mmHg へと変化したが、いずれも有意の低下ではなかった。NREH, LREH 両群の減塩後の収縮期および拡張期血圧は、NT の値に比し有意の高値であったが (いずれの群でも収縮期は $p < 0.001$, 拡張期は $p < 0.01$)、NREH と LREH の間には有意差は認められなかった。収縮期、拡張期血圧の減塩による減少幅には、3 群の間で有意差がなかった。減塩による体重減少は、NT では 1.5 ± 0.8 , NREH で 1.5 ± 0.7 kg および LREH では 1.3 ± 0.9 kg であったが、3 群間に有意な差は認められなかった。

Table 2. Clinical features of normotensives, and normal and low renin essential hypertensives

Table 2. Clinical features of normotensives and normotensives															
Case	Age (Yr)	Sex	Blood Pressure (mmHg)	Body Weight (Kg)	Fundus Oculi (Sheie)	Renal Function			Serum		Urinary		PRA Furoseme Test #		Urinary Aldo sterone
						RPF	RBF	GFR	Na*	K*	Na*	K*	before	after	(μg/day)
						(ml/min)			(mEq/L)		(mEq/day)		(ng/ml/h)		
Normotensives															
KM	51	M	128/ 76	61.5	H ₀ S ₀	599	859	127	141	4.4	187	36	1.7	3.3	9.8
TN	47	M	136/ 80	65.5	H ₀ S ₁	430	810	86	139	4.5	172	39	1.3	2.2	7.8
TN	46	F	138/ 76	46.0	H ₀ S ₁	517	841	127	139	4.7	194	60	1.3	4.6	10.3
TI	48	M	132/ 84	61.5	H ₀ S ₀	351	610	82	140	4.7	174	33	1.0	5.0	6.2
EH	39	M	132/ 82	50.5	H ₀ S ₁	601	977	135	140	4.5	209	45	1.3	3.6	7.2
HY	41	M	110/ 60	61.0	H ₀ S ₀	527	760	116	141	4.3	173	56	0.8	3.3	4.9
TH	33	F	130/ 64	50.5	H ₀ S ₀	569	915	119	138	4.3	155	52	0.6	6.5	8.4
Mean ±SD	48 ±4		129/ 75 ±9/±9	56.6 ±7.4		562 ±107	824 ±118	113 ±21	140 ±1	4.5 ±0.2	181 ±18	46 ±11	1.1 ±0.4	4.1 ±1.4	7.8 ±1.9
Normal renin essential hypertensives															
EK	49	F	162/ 98	49.5	H ₁ S ₁	360	806	90	140	4.8	189	35	0.8	4.0	5.8
FI	53	F	178/110	49.0	H ₁ S ₁	400	689	80	139	5.0	146	44	0.7	2.3	6.0
HS	54	M	192/112	43.5	H ₁ S ₁	392	659	80	142	4.5	178	40	1.6	3.3	11.7
MK	39	M	180/110	68.5	H ₂ S ₂	500	1190	120	139	4.3	203	56	2.1	5.0	9.8
TT	52	M	180/ 96	60.0	H ₁ S ₂	414	774	100	141	4.6	197	59	0.7	4.6	6.1
AI	47	F	160/ 92	66.5	H ₁ S ₁	345	616	104	138	4.1	167	45	1.0	3.5	9.0
RI	36	M	160/100	62.0	H ₀ S ₀	343	572	99	141	4.6	174	59	2.6	2.6	10.6
Mean ±SD	47 ±7		173 ^d /103 ^d ±15/±8	57.0 ±9.7		393 ^b ±55	758 ±204	96 ±14	140 ±1	4.6 ±0.3	179 ±19	51 ±9	1.4 ±0.8	4.1 ±1.2	8.4 ±2.4
Low renin essential hypertensives															
KO	41	M	196/106	46.5	H ₂ S ₀	406	671	84	139	4.7	165	36	0.2	0.5	3.4
SS	52	M	164/102	67.0	H ₂ S ₂	383	709	104	137	3.9	213	52	0.2	0.8	4.5
SO	53	M	192/122	58.0	H ₁ S ₂	385	713	86	134	4.7	212	68	0.1	0.7	11.0
HT	47	M	166/ 96	74.0	H ₁ S ₁	320	708	82	134	4.8	181	62	0.6	0.7	9.5
KY	45	F	172/102	59.0	H ₂ S ₂	549	871	112	142	4.9	211	63	0.5	1.0	9.0
KC	51	F	164/102	43.5	H ₁ S ₀	490	748	108	140	4.6	176	46	0.5	1.1	6.7
NH	49	F	200/ 94	74.0	H ₂ S ₂	320	696	85	140	4.6	166	36	0.6	0.7	4.6
Mean ±SD	48 ±4		179 ^d /103 ^d ±16/±9	60.2 ±12.0		480 ^a ±85	731 ±66	94 ±13	139 ±3	4.7 ±0.1	189 ±22	52 ±13	0.4 ^{c*} ±0.2	0.8 ^{d*} ±0.2	7.0 ±2.9

=Furosemide 80 mg per os and 4 hours of standing.

a=p<0.05, b=p<0.02, d=p<0.001 vs normotensives.

c*=p<0.01, d*=p<0.001 vs normotensives and normal renin essential hypertensives.

*=Values on the day before sodium restriction.

PRAは減塩により NT で $4.6 \pm 1.0 \text{ ng/ml/h}$, NREH で $4.6 \pm 1.6 \text{ ng/ml/h}$, LREH で $0.8 \pm 0.2 \text{ ng/ml/h}$ といずれも有意に上昇した (いずれも $p < 0.01$). しかし, 減塩後の PRA レベルは, LREH では, NT および NREH に較べ有意の低値を示した (い

ずれに対しても $p < 0.001$).

血漿 cortisol の基礎レベルは, 減塩前では NT, $10.8 \pm 2.0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, NREH, $10.2 \pm 1.9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, LREH, $10.0 \pm 3.2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であり, 減塩後では NT は $12.6 \pm 1.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, NREH では $11.0 \pm$

Table 3. Effects of sodium restriction on blood pressure, body weight, serum and urinary electrolytes and plasma renin activity.

Case	Blood pressure before after (mmHg)		Bw. loss (kg)	Serum Na* K* (mEq/L)		Urinary Na* K* (mEq/day)		PRA* (ng/ml/h)
NT (\pm SD)	129 / 78 (\pm 11/ 9)	112 / 65 (\pm 12/15)	1.5 (\pm 0.8)	138 (\pm 3)	4.6 (\pm 0.4)	35 (\pm 8)	35 (\pm 7)	4.6 (\pm 1.0)
NREH (\pm SD)	173 ^d /101 ^d (\pm 10/ 7)	158 ^d /95 ^d (\pm 7/ 9)	1.5 (\pm 0.7)	141 (\pm 2)	4.6 (\pm 0.4)	36 (\pm 8)	35 (\pm 2)	4.6 (\pm 1.6)
LREH (\pm SD)	175 ^d /101 ^d (\pm 15/11)	149 ^d /92 ^d (\pm 17/13)	1.3 (\pm 0.9)	140 (\pm 2)	4.4 (\pm 0.7)	33 (\pm 10)	35 (\pm 12)	0.8 ^d * (\pm 0.2)

Bw=Body weight

* = Values after sodium restriction

Each values are mean \pm SD

d=p<0.001 vs NT

d*=p<0.001 vs NT and NREH

1.7 μ g/100 ml, LREH, 10.5 \pm 2.0 μ g/100 mlであった。これらの cortisol 値には 3 群間で有意差が認められず、また減塩前および後の比較においても 3 群ともに有意差が認められなかった。

血漿 DOC の基礎レベルは、減塩前では NT で 8.4 \pm 2.2ng/100 ml, NREH で 9.5 \pm 3.4ng/100 ml, LREH では 8.1 \pm 2.0ng/100 ml であり、減塩時には NT で 9.3 \pm 2.5ng/100 ml, NREH で 9.4 \pm 3.1ng/100 ml, LREH では 8.8 \pm 2.7ng/100 ml であった。これらの血漿 DOC 値は、減塩の前および後のいずれにおいても 3 群間に有意差はなく、また、減塩前と後の値を比較した場合にも 3 群ともに有意差は認められなかった。

血漿 corticosterone の基礎レベルは、減塩前では、NT は 0.50 \pm 0.06 μ g/100 ml, NREH は 0.51 \pm 0.11 μ g/100 ml, LREH で 0.51 \pm 0.17 μ g/100 ml であった。減塩後では、NT, 0.61 \pm 0.11 μ g/100 ml, NREH, 0.55 \pm 0.15 μ g/100 ml, LREH, 0.62 \pm 0.19 μ g/100 ml であった。これらの血漿 corticosterone 値は、減塩の前、後ともに 3 群の間に有意差は認められず、減塩の前と後を比較した場合にも 3 群ともに有意差は認められなかった。

血漿 aldosterone の基礎レベルは、減塩前では、NT, 7.8 \pm 2.0ng/100 ml, NREH で 7.4 \pm 1.4ng/100 ml, LREH で 6.2 \pm 2.3ng/100 ml であり、減塩により NT は 15.1 \pm 2.6ng/100 ml, NREH で 13.6 \pm 3.3ng/100 ml, LREH で 17.7 \pm 5.8ng/100 ml といずれの群でも有意に増加した (おのおの p < 0.001)。減塩前および後の血漿 aldosterone 値には 3 群の間で有意差が認められなかった。

3. ACTH 負荷に対する血漿 corticosteroids の反応性 (Table 4, 5.)

正塩下で行った ACTH 負荷に対する血漿 cortisol, DOC, corticosterone, aldosterone の反応を Table 4 に示す。NT, NREH および LREH 各群とも、ACTH 負荷後 30 分, 60 分で、いずれの corticosteroids も有意に増加した (いずれも p < 0.001)。ACTH 投与後の各血漿 corticosteroids 値には 3 群間で有意差が認められなかった。また ACTH 投与後の血漿 corticosteroids の最大増加をみると、血漿 cortisol では、NT で 13.7 \pm 3.4 μ g/100 ml, NREH, 12.9 \pm 3.2 μ g/100 ml, LREH, 10.4 \pm 2.1 μ g/100 ml, 血漿 DOC では、NT で 12.8 \pm 2.7ng/100 ml, NREH, 14.8 \pm 4.9ng/100 ml, LREH, 14.0 \pm 4.7ng/100 ml, 血漿 corticosterone では、NT で 1.70 \pm 0.35 μ g/100 ml, NREH で 1.55 \pm 0.47 μ g/100 ml, LREH, 1.49 \pm 0.36 μ g/100 ml, 血漿 aldosterone の最大増加量は NT で 8.3 \pm 2.7ng/100 ml, NREH, 11.0 \pm 3.0ng/100 ml, LREH, 12.6 \pm 2.9ng/100 ml であった。血漿 corticosteroids の ACTH 負荷後の最大増加量には 3 群間で有意差が認められなかった。

減塩下に行った ACTH 負荷後の各 corticosteroids の血漿レベルを Table 5 に示す。血漿 cortisol, DOC, corticosterone および aldosterone は、正塩下の成績と同様に各群とも ACTH 投与後に有意に増加した (いずれも p < 0.001)。これらの血漿 corticosteroids 反応値を正塩下の反応値と比較すると、血漿 cortisol, DOC, corticosterone いずれについても、3 群とも減塩による有意の変動は認められなかった。

Table 4. Responses of plasma corticosteroids to ACTH administration in normotensives and, normal and low renin essential hypertensives on a 200 mEq sodium diet.

Case	p-Cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)			p-DOC ($\text{ng}/100\text{ ml}$)			p-Corticosterone ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)			p-Aldosterone ($\text{ng}/100\text{ ml}$)		
	before	30'	60'	before	30'	60'	before	30'	60'	before	30'	60'
Normotensives												
KM	13.8	16.0	23.5	12.3	27.2	24.9	0.60	1.54	1.84	10.6	23.5	20.4
TN	12.6	21.5	22.8	7.7	19.0	16.8	0.46	1.88	2.40	5.9	12.0	14.6
TN	10.5	22.0	26.5	6.0	21.2	16.4	0.45	1.93	1.96	5.2	12.6	13.8
TI	8.0	25.5	27.5	10.7	17.1	18.1	0.42	2.08	1.52	8.0	11.6	10.4
EH	9.3	20.7	23.4	7.6	20.7	20.0	0.48	2.01	1.99	7.6	13.6	14.2
HY	10.5	24.7	22.7	6.8	20.6	21.3	0.56	2.19	1.97	8.8	15.0	18.4
TH	11.2	22.5	23.2	7.7	20.9	20.6	0.51	2.01	2.85	9.7	17.9	16.1
Mean \pm SD	10.8 2.0	21.8 3.1	24.2 1.9	8.4 2.2	21.0 3.1	20.0 3.0	0.50 0.06	1.95 0.21	2.08 0.43	7.8 2.0	15.1 4.3	15.4 3.3
Normal renin essential hypertensives												
EK	9.3	23.6	18.4	7.3	21.8	20.5	0.51	1.91	2.37	7.9	17.9	20.6
FI	11.2	23.2	24.5	12.0	25.5	25.2	0.55	1.55	1.97	8.7	18.3	23.1
HS	7.6	15.3	21.0	12.4	16.4	36.9	0.39	1.53	1.86	6.6	17.8	25.8
MK	12.4	18.7	19.6	10.0	22.0	21.5	0.66	2.15	2.88	4.8	14.0	12.2
TT	12.8	23.0	24.1	13.3	19.3	22.0	0.40	2.00	1.56	7.2	13.2	13.8
AI	8.7	19.6	21.3	7.6	21.3	22.6	0.46	2.16	1.86	7.6	16.4	18.3
RI	9.6	18.4	27.5	4.0	15.2	20.2	0.66	1.35	1.31	8.9	19.0	21.6
Mean \pm SD	10.2 1.9	20.3 3.1	22.3 3.2	9.5 3.4	20.2 3.5	24.2 5.9	0.51 0.11	1.81 0.33	1.96 0.52	7.4 1.4	16.7 2.2	19.3 4.9
Low renin essential hypertensives												
KO	12.6	16.8	22.0	7.6	24.2	27.4	0.40	2.50	2.58	3.0	10.7	15.1
SS	11.9	17.3	21.6	6.4	20.5	19.5	0.60	2.31	1.74	10.1	22.6	17.4
SO	4.3	16.0	15.0	10.0	18.0	25.6	0.48	1.78	1.80	4.3	16.6	12.2
HT	9.4	24.0	23.0	10.6	22.2	27.5	0.70	2.16	2.09	5.2	21.3	19.6
KY	7.4	16.0	16.5	5.2	21.3	19.6	0.31	1.20	1.47	6.6	22.0	23.2
KC	11.4	21.7	19.5	9.6	17.9	18.6	0.36	1.52	1.77	6.5	12.7	15.0
NH	13.0	22.0	20.9	7.6	15.2	14.1	0.74	1.92	1.61	7.8	17.8	15.1
Mean \pm SD	10.0 3.2	19.1 3.3	19.8 3.0	8.1 2.0	19.9 3.0	21.8 5.1	0.51 0.17	1.91 0.45	1.87 0.37	6.2 2.3	17.7 4.7	16.8 3.6

Tetracosactide (0.25 mg) was administered intramuscularly at 8 am.

しかし、血漿 aldosterone のみは各群で有意に増加した (p 値は Table 5 参照)。血漿 corticosteroids の ACTH 投与に対する最大増加量と比較してみると、血漿 cortisol, DOC, corticosterone に減塩による有意

な変動が認められなかったが、減塩下の ACTH 投与に対する血漿 aldosterone 最大増加量は、NT で $18.5 \pm 6.1 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ ($p < 0.01$)。NREH で $18.2 \pm 6.3 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ ($p < 0.05$)。LREH で $16.4 \pm$

Table 5. Responses of plasma corticosteroids to ACTH administration in normotensives and, normal and low renin essential hypertensives on sodium restriction.

Case	p-Cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)			p-DOC ($\text{ng}/100\text{ ml}$)			p-Corticosterone ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)			p-Aldosterone ($\text{ng}/100\text{ ml}$)		
	before	30'	60'	before	30'	60'	before	30'	60'	before	30'	60'
Normotensives												
KM	13.8	24.0	20.0	12.9	27.2	24.6	0.60	1.86	2.34	15.3	36.8	33.9
TN	12.7	21.3	19.4	11.3	33.5	26.8	0.54	2.04	2.40	18.0	36.0	31.2
TN	14.8	26.4	28.0	5.5	15.1	17.6	0.68	1.99	2.99	13.4	25.5	28.9
TI	11.1	26.0	20.5	9.1	17.6	16.8	0.70	2.13	2.93	15.4	21.8	21.1
EH	12.7	21.6	20.8	11.9	18.1	16.0	0.43	1.43	1.94	11.8	29.2	35.8
HY	10.5	26.4	28.0	9.3	21.5	20.6	0.73	2.58	3.40	18.8	36.7	40.5
TH	12.6	20.0	28.5	8.4	19.6	21.3	0.54	2.04	2.36	13.2	22.6	35.3
Mean \pm SD	12.6 1.5	23.7 2.7	23.6 4.3	9.3 2.5	21.8 6.4	20.6 4.2	0.61 0.11	2.01 0.34	2.62 0.50	15.1 ^c 2.6	29.8 ^c 6.7	32.4 ^d 6.2
Normal renin essential hypertensives												
EK	10.4	19.6	14.8	9.3	23.6	18.4	0.60	2.21	2.26	11.8	23.0	26.5
FI	9.0	21.2	18.0	10.1	19.6	16.8	0.41	2.06	1.55	10.8	25.4	26.0
HS	9.4	23.6	28.0	8.8	15.8	19.9	0.32	1.34	1.65	9.4	34.8	40.9
MK	12.6	20.6	22.1	12.7	18.2	23.7	0.48	1.77	2.31	12.7	26.5	32.0
TT	13.6	24.7	25.5	7.9	20.2	24.6	0.73	1.74	1.86	16.0	29.0	30.0
AI	10.1	17.2	28.5	13.2	19.9	18.6	0.65	3.21	3.23	18.8	38.0	40.4
RI	11.7	22.0	25.2	4.1	24.6	22.1	0.65	1.96	2.67	15.5	38.6	39.1
Mean \pm SD	11.0 1.7	21.2 2.5	23.2 5.2	9.4 3.1	20.3 3.0	20.5 2.9	0.55 0.15	2.04 0.59	2.22 0.60	13.6 ^c 3.3	30.8 ^d 6.3	33.6 ^c 6.5
Low renin essential hypertensives												
KO	11.2	19.6	14.8	7.9	23.8	22.6	0.65	2.49	2.58	10.6	21.6	29.2
SS	11.0	20.5	15.0	7.6	23.4	21.0	0.91	2.90	2.58	21.1	34.0	39.5
SO	13.0	26.0	29.0	9.6	20.6	17.5	0.45	2.08	1.76	13.5	36.9	32.0
HT	7.6	13.3	20.0	10.3	18.6	26.7	0.78	2.01	2.48	27.1	35.6	43.3
KY	8.1	22.0	16.8	4.1	19.1	18.0	0.46	1.46	1.46	18.8	40.0	46.1
KC	12.2	21.0	26.9	13.0	18.9	27.0	0.42	1.68	2.08	20.0	27.5	30.0
NH	10.5	27.2	19.0	9.3	22.5	17.3	0.70	1.90	2.07	12.8	23.5	20.4
Mean \pm SD	10.5 2.0	21.4 4.6	21.2 5.1	8.8 2.7	21.0 2.2	21.4 4.2	0.62 0.19	2.14 0.57	2.14 0.43	17.7 ^c 5.8	31.3 ^d 7.1	34.4 ^d 9.0

Tetracosactide (0.25 mg) was administered intramuscularly at 8 am.

c= $p < 0.01$, d= $p < 0.001$ vs values on a 200 mEq sodium diet.

5.4ng/100 ml ($p < 0.02$)といずれの群においても正塩下における成績より有意に増加した。減塩下の ACTH 投与後の各 corticosteroids の最大増加量を

3 群の間で比較すると、血漿 cortisol, DOC, corticosterone, aldosterone いずれについても有意差は認められなかった。

考 察

Aldosterone 分泌調節に関与する生理的因子としては、renin-angiotensin 系、ACTH、K、Na などが知られている。なかでも renin-angiotensin 系は正常人の aldosterone 分泌調節に主導的役割を果たしており、食塩摂取や体動などの日常の生理的変動に応じて PRA が変動すると、これに並行して血漿 aldosterone が変動する^{28)~31)}。NREH および LREH について、furosemide・立位負荷による renin-angiotensin-aldosterone 系の反応をみると、NREH では、PRA の増加と並行して血漿 aldosterone の増加が認められ、この増加は NT のそれと同程度であった。しかも aldosterone の 1 日分泌量を反映しているといわれる尿中 aldosterone 1 日排泄量は正常範囲内にあった³²⁾。これらの成績は、NREH の renin-angiotensin-aldosterone 系は正常であることを示しており、内因性 angiotensin II に対する副腎での aldosterone 分泌は正常に行われていることを示唆する所見と考えられた。一方、LREH では、furosemide・立位負荷に対し PRA は低反応であり renin-angiotensin 系の抑制が認められたが、血漿 aldosterone は NT および NREH と同様に正常に増加し、また尿中 aldosterone 1 日排泄量も正常範囲にあった。これらの成績は、LREH の renin-angiotensin 系と aldosterone 分泌の間に明らかな解離があることを示す所見と考えられた。

本態性高血圧症の renin によるタイプ分けに際して、加齢、高血圧症の程度および合併症の有無が renin-angiotensin-aldosterone 系に影響することが問題になっている。renin-angiotensin-aldosterone 系は加齢とともに低下するといわれている^{32)~34)}。また、重症高血圧症や腎合併症をもつ症例では、しばしば renin-angiotensin 系の亢進が認められ^{35)~40)}、なかには低 aldosterone 血症を伴うものも報告されている⁴¹⁾。著者はこれらの点を考慮して、対象とした NREH と LREH の年令、血圧値をマッチさせるとともに、著しい合併症のない症例を選んだ。

LREH では、PRA が低いにもかかわらず aldosterone 分泌が正常に維持されている機序としては、(1) aldosterone 分泌が一次的に増加している場合、(2) aldosterone の代謝除去率が低下している場合、(3) renin-angiotensin 系以外の aldosterone 分泌刺激系が関与をしている場合の、少なくとも 3 つの可能性が考えられる。第 1 の可能性について、Collios ら²⁰⁾、Grim ら^{42)~44)}は、LREH では

aldosterone 分泌が正常レベルにあるにしても、PRA が低いことを考慮にいれると、相対的 aldosterone 分泌過剰症にあるとみなしうるとし、LREH が原発性 aldosterone 症の不全型、あるいは中間型であるという仮説を提唱している。しかし、原発性 aldosterone 症と LREH について、furosemide、angiotensin II あるいは ACTH に対する血漿 aldosterone 反応を比較した報告では、LREH ではこれらのいずれの刺激に対しても血漿 aldosterone は正常に反応するが、原発性 aldosterone 症では、furosemide および angiotensin II に対して反応せず、ACTH に対して過剰に反応することが認められている^{45)~47)}。すなわち、aldosterone 分泌刺激に対する血漿 aldosterone 反応は、LREH と原発性 aldosterone 症とでは相異しており、LREH における aldosterone 分泌が一次的であるとは考え難い点から、Grim らの仮説には疑義がもたれている。第 2 の可能性に従えば、たとえ LREH で aldosterone 分泌が低下していても、aldosterone 代謝除去率が著明に低下していれば、血漿 aldosterone 値が正常に維持されている場合もあり得る。実際、本態性高血圧症では、おそらく肝血流量低下や血中蛋白の globulin 分画への aldosterone 結合能の増加によって aldosterone の代謝除去率が正常より低下していることが報告されている⁴⁸⁾。しかし、本態性高血圧症を NREH と LREH とに分けてみると、aldosterone の代謝除去率には両群間で差が認められていないので²⁴⁾ aldosterone の代謝除去率の低下が LREH の血漿 aldosterone 値の正常レベル維持に重要な役割を演じているとは考えられない。第 3 の可能性については、LREH では、血漿 cortisol は正常であり、ACTH 分泌亢進を示唆する所見は認められず、また高 K 血症も認められなかった。したがって、LREH における aldosterone 分泌正常維持に少なくとも ACTH および K の関与は否定的であると考えられた。血清 Na 濃度も正常であったが、たとえ血清 Na 濃度の変化が起らなくても、Na は副腎皮質での aldosterone 生成の late step に働いて aldosterone 産生を大きく変えることが知られている^{49)~52)}。そこで、減塩の血漿 aldosterone の基礎レベルおよび外因性 ACTH に対する反応を検討した。

正常人では、減塩時には PRA 増加とともに外因性 ACTH に対する血漿 aldosterone 増大反応が認められるが^{53)~55)}、この ACTH に対する血漿 aldosterone の増大反応には、PRA 増加で生じた内因性 angiotensin II の増加が重要な役割を演じていることが示されている^{56)~58)}。すなわち McCaa⁵⁷⁾は、イヌに

angiotensin I から angiotensin II への転換を阻害する converting enzyme inhibitor や副腎の angiotensin II の結合を阻止する angiotensin II analogue を投与すると、減塩により増加していた血漿 aldosterone が低下することを報告しており、Goodwin ら⁵⁸⁾は、腎不全患者において、外因性 ACTH に対する血漿 aldosterone 反応は、腎摘出による PRA 欠乏状態では著明に低下し、腎移植により renin 分泌が正常になると再びもとの反応に復することを報告している。LREH では、血漿 aldosterone の基礎レベルは正常で、外因性 ACTH に対する血漿 aldosterone 反応も正塩時には NREH と同様に正常レベルに反応した。この結果は Kem ら⁴⁶⁾、Saito ら⁵⁹⁾の成績と一致した。Messerli ら⁶⁰⁾の最近の報告によると、各種の刺激に対する aldosterone 反応は主に基礎状態の副腎皮質の分泌能に左右されるという。すなわち、疾患のいかんを問わず、aldosterone の基礎レベルが低下しておれば刺激に対する aldosterone 反応性が低下し、逆に、aldosterone の基礎レベルが高ければ刺激に対する反応性も増大しているという。事実、LREH でも正塩時には血漿 aldosterone は、基礎レベルは正常に増加しており外因性 ACTH に対する反応も増加した。これらの増加は、NT と NREH では同程度であったが、LREH では減塩時にも PRA は低値であり、内因性 angiotensin II が NT、NREH と同程度に増大しているとは考え難い⁶¹⁾。したがって、LREH では、angiotensin II 欠乏状態にも拘らず、外因性 ACTH に対する血漿 aldosterone 反応が増大していることが明らかとなった。さらに、aldosterone の前駆 corticosteroids である血漿 DOC および corticosterone の外因性 ACTH に対する反応を、LREH、NREH および NT の3群と比較すると、3群とも血漿 DOC および corticosterone の基礎レベルは正常で、外因性 ACTH に対しても同程度に増加した。しかし、血漿 DOC および corticosterone の基礎レベルは、減塩によって増加せず、また外因性 ACTH に対しても3群とも同程度に増加したものの増大反応は認められなかった。すなわち、LREH では減塩時の外因性 ACTH に対する corticosteroids 反応は aldosterone のみが、NREH および NT と同程度の増大反応を示した。この事実から、LREH では aldosterone 産生の late step に与る酵素活性の亢進が起っていることを示唆する所見と考えられた。しかも、LREH では angiotensin II 欠乏状態にあるにも拘らず NREH および NT と同程度の aldosterone 増加反応が認められたことより、この

late step における steroid 転換の促進が、angiotensin 欠乏による aldosterone 生合成低下を代償し血漿 aldosterone 増大反応を惹起している可能性が推測された。

LREH の副腎では aldosterone 生合成の late step における steroid 転換が何故促進しているのか、本研究からその機序を明らかにすることはできないが、次の可能性が推測される。副腎での aldosterone 生合成の late step を活性化させる主因子は Na であり、減塩を行うと、副腎皮質の corticosterone から aldosterone への転換が促進され、aldosterone 生成が促進される。逆に、Na 負荷を行うと、この late step での corticosteroid 転換が抑制され aldosterone 産生低下がきたされる^{49)~52)}。このように、副腎細胞レベルでの Na 濃度の変化が、aldosterone 生合成の late step の活性化に重要な役割を演じているといわれている。もし、LREH の副腎の aldosterone 産生細胞が Na の濃度変化に対し高位に reset されていると仮定すると、aldosterone 生合成の late step は正塩時でも活性化された状態にあり、PRA の増加がなくても血漿 aldosterone は正常に維持される。また、減塩時には外因性 ACTH に対する血漿 aldosterone の増大反応がみられたが、これは ACTH 刺激による aldosterone 生合成の early step (cholesterol から pregnenolone への転換)の活性化に加えて、減塩による late step の活性化がこの reset により更に亢進した結果と説明することができる。逆に、この仮定に基づけば、食塩負荷に対しては aldosterone 生合成の late step は抑制され難く血漿 aldosterone が低下し難いことが予想される。事実、Collins ら²¹⁾は、LREH では aldosterone 排泄量は食塩制限によって抑制されないことを報告している。LREH における副腎 aldosterone 産生細胞の Na 濃度変化に対する上述の如き著者の仮説については、今後 SHR 等の実験的高血圧動物の副腎遊離細胞等を用い in vitro で実験してゆく必要がある。

結 語

LREH における renin-angiotensin-aldosterone 系の特徴を明らかにする目的で、本態性高血圧症の低 renin 群、正 renin 群および正常血圧者各7例につき、血漿 DOC、corticosterone および aldosterone の外因性 ACTH に対する反応を正塩および減塩下で比較検討し、次の結果を得た。

1) 血漿 aldosterone および尿中 aldosterone 排泄値は、正常血圧群および本態性高血圧症の低 renin

群および正 renin 群で有意差を示さなかった。

2) 減塩により血漿 aldosterone は、本態性高血圧症の低 renin 群および正 renin 群では正常血圧群と同様に有意に増加した。しかし、血漿 DOC および corticosterone は減塩に対し 3 群とも変化しなかった。低 renin 本態性高血圧症では、減塩によっても血漿 renin 活性は有意に低値のままであり、減塩による血漿 aldosterone 増加の機序には、aldosterone 生成経路の late step である corticosterone より aldosterone への転換過程の亢進の関与していると推測された。

3) 外因性 ACTH に対する血漿 aldosterone 反応は、低 renin 本態性高血圧症群では正塩時には正常であり、減塩時には正常血圧群および正 renin 本態性高血圧群と同様の増大反応を示した。一方、外因性 ACTH に対して血漿 DOC および corticosterone は、正塩時には正常に反応したが、減塩時には正常血圧群および正 renin 本態性高血圧群と同様で、aldosterone にみられるような増大反応は認められなかった。

4) 以上の成績は、低 renin 本態性高血圧症の副腎は、減塩時に renin-angiotensin 系が抑制されているにも拘らず外因性 ACTH に対し充分 aldosterone 反応性を保有していることを示唆している。このような低 renin 本態性高血圧症における corticosteroids 分泌能の特徴は、恐らく Na を介する aldosterone 生合成の late step の転換亢進にもとづくものと推測される。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。また、本研究の遂行にあたり終始御教示を賜りました森本真平助教並びに斎藤善蔵金沢医療技術短期大学教授に深く感謝します。併せて、種々の御援助、御協力をいただきました研究室の皆様にも感謝します。

文 献

- 1) Helmer, O. M. : Renin activity in blood from patients with hypertension. *Canad. Med. Assoc. J.*, **90**, 221-225 (1964).
- 2) Ledingham, J. G., Bull, M. B. & Laragh, J. H. : The meaning of aldosteronism in hypertensive disease. *Circ. Res.*, **20 & 21** [Suppl. II], 177-186 (1967).
- 3) Joes, A., Crout, J. R. & Kaplan, N. M. : Suppressed plasma renin activity in essential hypertension. Role of plasma volume, blood pressure, and sympathetic nervous system. *Ann. Intern. Med.*, **72**, 9-16 (1970).
- 4) Brunner, H. R., Laragh, J. H., Bear, L. & Newton, F. R. : Essential hypertension : renin and aldosterone, heart and stroke. *New. Engl. J. Med.*, **286**, 441-449 (1972).
- 5) Woods, J. W., Hill, C., Liddle, G. W., Stant Jr., E. G., Mikkhelakis, A. M. & Brill, A. B. : Effect of an adrenal inhibitor in hypertensive patients with suppressed renin. *Arch. Intern. Med.*, **123**, 366-370 (1969).
- 6) Creditor, M. C. & Loschky, U. K. : Plasma renin activity in hypertension. *Am. J. Med.*, **43**, 371-381 (1967).
- 7) Crane, M. G. & Harris, J. J. : Effect of spironolactone in hypertensive patients. *Am. J. Med. Sci.*, **260**, 311-330 (1970).
- 8) Spark, R. F. & Melby, J. C. : Hypertension and low plasma renin activity : Presumptive evidence for mineralocorticoid excess. *Ann. Intern. Med.*, **75**, 831-836 (1971).
- 9) Brown, J. J., Freriss, J. B., Fraser, R., Lever, A. F., Love, D. R. & Robertson, J. I. S. : Apparently isolated excess deoxycorticosterone in hypertension. *Lancet* II, 243-247 (1972).
- 10) Melby, J. C., Dale, S. L. & Wilson, T. E. : 18-hydroxy-deoxycorticosterone in human hypertension. *Circ. Res.*, **28 & 29** [Suppl. II], 143-152 (1971).
- 11) Dale, S. L. & Melby, J. C. : Altered adrenal steroidogenesis in "low renin" essential hypertension. *Trans. Assoc. Am. Phys.*, **87**, 248-257 (1974).
- 12) Sennett, J. A. & Brown, R. D. : Evidence for a new mineralocorticoid in patients with low renin essential hypertension. *Circ. Res.*, **36 & 37** [Suppl. I], 2-9 (1976).
- 13) Messerli, F. H., Kuchel, O., Nowaczynski, W., Seth, K., Honda, M., Kubo, S., Boucher, R., Tolis, G. & Genest, J. : Mineralocorticoid secretion in essential hypertension with normal and low renin activity. *Circulation*, **53**, 406-410 (1976).
- 14) Williams, G. H., Bralay, L. M. & Underwood, R. H. : The regulation of plasma 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone in man. *J. Clin.*

- Invest., 58, 221-229 (1976).
- 15) Ulick, S. : Adrenocortical factors in hypertension. I. Significance of 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone. Am. J. Cardiol., 38, 814-824 (1976).
- 16) Ulick, S. & Ramirez, L. C. : Adrenocortical factors in hypertension. II. The significance of 16-oxogenated C-19 steroids. J. Steroid Biochem., 7, 953-961 (1976).
- 17) Sekihara, H., Osawa, H. & Kosaka, J. : Serum dehydroepiandrosterone levels in essential hypertension. 40, 157-159 (1975).
- 18) Sekihara, H., Sennett, J. A., Liddle, G. W., McKenna, T. J. & Yarboro, L. R. : Plasma 16beta-hydroxydehydroepiandrosterone in normal and pathological conditions. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43, 1078-1084 (1976).
- 19) Fuller, P. J., Pressley, L., Adam, W. R. & Funder, J. W. : 16alpha, 18-dihydroxydeoxycorticosterone and the binding of aldosterone to mineralocorticoid receptors in kidney of adrenalectomized rat. J. Steroid Biochem., 7, 387-390 (1976).
- 20) Baxter, J. D. M., Shambelan, M., Maturich, D. T., Spider, B. J., Taylor, A. A. & Bartter, F. C. : Aldosterone receptors and the elevation of plasma mineralocorticoid activity in normal and hypertensive state. J. Clin. Invest., 58, 579-589 (1976).
- 21) Collins, R. D., Weinberger, M. H., Dowdy, A. J., Nokes, G. W., Gonzales, C. M. & Luetscher, J. A. : Abnormally sustained aldosterone secretion during salt loading in patients with various forms of benign hypertension. J. Clin. Invest., 49, 1415-1426 (1970).
- 22) Kotchen, T. A., Murlow, M. H., Morrow, L. B., Shtkin, P. M. & Marieb, N. : Renin and aldosterone in essential hypertension. Clin. Sci., 41, 321-331 (1971).
- 23) Coghlan, P. J., Doyle, A. E., Jerums, G. & Scoggins, B. A. : The effects of sodium loading and deprivation on plasma renin and urinary aldosterone in hypertension. Clin. Sci., 42, 15-23 (1972).
- 24) Brown, R. D. : Aldosterone metabolic clearance is normal in low renin essential hypertension. J. Clin. Endocrinol. Metab., 42, 661-666 (1976).
- 25) Takeda, R., Morimoto, S., Uchida, K. & Miyamori, I. : Changes in plasma renin activity and aldosterone in the induced paralytic attack of thyrotoxic periodic paralysis. Acta Endocrinol., 82, 715-727 (1976).
- 26) 金敬洙 : 本態性高血圧症における Spironolactone 長期治療の, ACTH に対する血漿 aldosterone 反応に及ぼす影響 - Spironolactone の aldosterone 生合成抑制作用について - . 十全医会誌, 87, 790-800 (1978).
- 27) Tan, S. Y. & Mulrow, P. J. : A competitive protein binding radioassay for deoxycorticosterone in human plasma steroids. Steroids, 25, 1-12 (1975).
- 28) Liddle, G. W., Duncan Jr., L. E. & Bartter, F. C. : Dual mechanism regulating adrenocortical function in man. Am. J. Med., 21, 380-386 (1956).
- 29) Laragh, J. H. & Stoerk, H. C. : A study of the mechanism of secretion of the sodium-retaining hormone (aldosterone). J. Clin. Invest., 36, 383-392 (1957).
- 30) Gross, F. : The regulation of aldosterone secretion by the renin-angiotensin system under various conditions. Acta Endocrinol. (Suppl. 124), 41-64 (1968).
- 31) Williams, G. H., Cain, J. P., Dluhy, R. G. & Underwood, R. H. : Studies of the control of the plasma aldosterone concentration in man. I. Response to posture, acute and chronic volume depletion, and sodium loading. J. Clin. Invest., 51, 1731-1742 (1972).
- 32) Sambhi, M. P., Crane, M. G. & Genest, J. : Essential hypertension ; New concepts about mechanism. Ann. Intern. Med., 79, 411-424 (1973).
- 33) Abe, K., Irokawa, N., Aoyagi, H., Memezawa, M., Yasujima, M., Otsuka, Y., Saito, T. & Yoshinaga, K. : Circulating renin in essential hypertension : An elevation of its significance in Japanese population. Am. Heart J., 89, 723-730 (1975).
- 34) Weidmann, P., Beretta-Piccoli, C., Ziegler, W. H., Küsch, G., Gluck, Z. & Reubi, F. C. : Age versus urinary sodium for judging renin, al-

dosterone, and catecholamine levels : studies in normal subjects and patients with essential hypertension. *Kidney Int.*, **14**, 619-628 (1978).

35) Genest, J., Lemieux, G., Davignon, A., Koiw, E., Nowaczynski, W. & Steyermark, P. : Human arterial hypertension : state of mild chronic hyperaldosteronism. *Science*, **123**, 503-505 (1956).

36) Laragh, J. H., Ulick, S., Januszewicz, V., Deming, Q. B., Kelley, W. G. & Liberman, S. : Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. *J. Clin. Invest.*, **39**, 1091-1106 (1960).

37) Fisciolo, J. C., DeVito, E., Romero, J. C. & Cucci, J. N. : The renin content of the blood of human and dogs. *Canad. Med. Assoc. J.* : **90**, 206-209 (1964).

38) Veyrat, R., DeChampelain, J., Boucher, R. & Genest, J. : Measurement of human arterial renin activity in some physiological and pathological states. *Canad. Med. Assoc. J.*, **90**, 215-220 (1964).

39) Genest, J., Boucher, R., DeChamplain, J., Vayrat, R., Chretien, M., Brion, P., Trembley, G., Roy, P. & Cartier, P. : Studies on the renin-angiotensin system in hypertensive patients. *Canad. Med. Assoc. J.*, **90**, 263-268 (1964).

40) Maebashi, M. : Estimation of circulating renin under various clinical conditions. *Jpn. Circ. J.*, **28**, 778-785 (1964).

41) Oh, M. S., Carrol, H. C., Clemmons, J. E., Vagnucci, S. P. & Whang, S. W. : A mechanism for hyporeninemic hypoaldosteronism in chronic renal disease. *Metabolism*, **23**, 1157-1166 (1974).

42) Grim, C. E. & Peters, T. J. : Low renin hypertension : A state of inappropriate secretion of aldosterone. *J. Lab. Clin. Med.*, **78**, 816-817 (1971).

43) Grim, C. E., Winnacker, J., Peters, T. J. & Gilbert, G. : Low renin, "normal" aldosterone and hypertension : Circadian rhythm of renin, aldosterone, cortisol and growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **39**, 247-256 (1974).

44) Grim, C. E. : Low renin essential hypertension : A variant of classic primary aldosteronism? *Arch. Intern. Med.*, **135**, 347-350 (1975).

45) Slaton Jr., P. E., Schambelam, M. & Biglieri, E. G. : Stimulation and suppression of aldosterone secretion in patients with an aldosterone-producing adenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **29**, 239-250 (1969).

46) Kem, D. C., Weinberger, M. H., Higgins, J. R., Kramer, N. J., Gomez-Sanchez, C. & Holland, O. B. : Plasma aldosterone response to ACTH in primary aldosteronism and in patients with low renin hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **46**, 552-560 (1978).

47) Wenting, G. J., Man In't Veld, A. J., Derkx, F. H., Brummeln, P. V. & Schalekamp, M. A. D. H. : ACTH-dependent aldosterone excess due to adrenocortical adenoma : A variant of primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **46**, 326-335 (1978).

48) Genest, J., Nowaczynski, W., Kuchel, O. & Rojo-Ortega, J. M. : The role of the adrenal cortex in human essential hypertension. *Mayo Clin. Proc.*, **52**, 291-307 (1977).

49) Marusic, E. T. & Murlow, P. J. : Stimulation of aldosterone biosynthesis in adrenal mitochondria by sodium depletion. *J. Clin. Invest.*, **46**, 2101-2108 (1967).

50) Davis, W. W., Burwell, L. R., Casper, A. G. T. & Bartter, F. C. : Sites of action of sodium depletion on aldosterone biosynthesis. *J. Clin. Invest.*, **47**, 1425-1434 (1968).

51) Blair-West, J. R., Brodie, A., Coghlan, J. P., Denton, D. A., Flood, C., Goding, J. R., Scoggins, B. A., Tait, J. F., Tait, S. A. F., Wintour, E. M. & Wright, R. D. : Studies on the biosynthesis of aldosterone using the sheep adrenal transplant : Effect of sodium depletion on the conversion of corticosterone to aldosterone. *J. Endocrinol.*, **46**, 453-476 (1970).

52) Saruta, T., Cook, R. & Kaplan, N. M. : Adrenocortical steroidogenesis : Studies on the mechanism on action of angiotensin and electrolytes. *J. Clin. Invest.*, **51**, 2239-2245 (1972).

53) Venning, E. H., Dyrenfurth, I., Dosse, J. B. & Beck, J. C. : Influence of the alteration in sodium intake on urinary aldosterone response to corticotropin in normal individuals and patients with essential hypertension. *Metabolism*.

11, 254-264 (1962).

54) Tucci, J. R., Espiner, E. A., Jagger, P. I., Pauk, G. L. & Lauler, D. P. : ACTH stimulation of aldosterone secretion in normal subjects and in patients with essential hypertension. *J. Clin. Endocrinol.*, **27**, 568-574 (1976).

55) Kem, D. C., Gomez-Sanchez, C., Kramer, N. J., Holland, O. B. & Higgins, J. R. : Plasma aldosterone and renin activity response to ACTH infusion in dexamethasone-suppressed normal and sodium-depleted man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **40**, 116-124 (1975).

56) Ganong, W. F., Boryczka, A. T. & Shackelford, R. : Effect of renin on adrenocortical sensitivity to ACTH and angiotensin II in dogs. *Endocrinol.*, **80**, 703-706 (1967).

57) McCaa, R. E. : Role of the renin-angiotensin system in the regulation of the aldosterone biosynthesis and arterial pressure during sodium deficiency. *Circ. Res.*, **40** [Suppl. I], 157-162 (1977).

58) Googwin, T. J., James, V. H. T. & Peart, W. S. : The control of aldosterone secretion in nephrectomized man. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **47**, 253-248 (1974).

59) Saito, I., Saruta, T., Nakamura, R., Misumi, J., Kondo, K. & Matsuki, S. : The mechanism of low renin hypertension : Aldosterone response to sodium restriction and up right posture, angiotensin II, ACTH and potassium in patients with hypertension. *Jpn. Circ. J.*, **40**, 911-919 (1976).

60) Messerli, F. H., Weidmann, P., DeChatel, R. & Maxwell, M. H. : Responsiveness of plasma aldosterone : Discrepancy upon basal secretory activity. *Klin. Wschr.*, **56**, 719-726 (1978).

61) Swales, I. D. & Thurston, H. : Plasma renin and angiotensin II measurement in hypertensive and normal subjects : Correlation of basal and stimulated state. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **45**, 159-163 (1977).

A Study on the Adrenal Cortical Function in the Low Renin Essential Hypertension—Effect of Sodium Restriction on the Response of Plasma Aldosterone to Exogenous ACTH Administration—Masaji Miyamoto, Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. J. J. Med. Soc.*, **88**, 549—562 (1979).

Abstract To investigate the adrenal aldosterone response to exogenous ACTH in the low renin essential hypertension (LREH), the responses of plasma aldosterone, corticosterone, deoxycorticosterone and cortisol to rapid α^{1-24} ACTH administration (250 μ g, im) were studied both on a 200 mEq sodium diet (normal sodium diet) and on a 25 mEq sodium diet (low sodium diet) in 7 patients with LREH. These results were compared with those in 7 patients with normal renin essential hypertension (NREH) as well as in 7 normotensive subjects (NT).

On a normal sodium diet, the basal levels of plasma and urinary aldosterone were normal in LREH as well as in NREH. The plasma levels of corticosterone, deoxycorticosterone and cortisol were also normal in both LREH and NREH. ACTH administration induced almost identical increases in these corticosteroids in LREH and NREH as well as in NT. On a low sodium diet, plasma renin activity increased normally in NREH but to a lesser extent in LREH. However, Plasma aldosterone increased normally in LREH as well as in NREH. Plasma corticosterone, deoxycorticosterone and cortisol did not increase in LREH, NREH and NT. ACTH administration produced almost similar increases in plasma aldosterone, corticosterone, deoxycorticosterone and cortisol in LREH to in NREH and NT, in spite of suppressed plasma renin activity. When the maximal increments of plasma corticosteroids above the baseline levels after ACTH administration on the low sodium diet, were compared with those on the normal sodium diet, the maximal plasma aldosterone increment alone was significantly higher than on the normal sodium diet in LREH, NREH and NT.

These results indicate that, considering low plasma renin activity in LREH, exogenous ACTH induces an exaggerated aldosterone response in LREH, presumably by marked acceleration of sodium-mediated activation of the late step of aldosterone synthesis.